

بررسی مقایسه‌ای تأثیر سیاه دانه با مفنمیک اسید بر خونریزی قاعدگی در دانشجویان مبتلا به دیسمنوره اولیه

فرزانه جعفرنژاد^۱، فاطمه مهنی زاده فلاحیه^{۲*}، دکتر حسن رخشنده^۳،
دکتر محمد تقی شاکری^۴

۱. مربی گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استاد گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۹/۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۲/۱۵

خلاصه

مقدمه: سیاه دانه از جمله گیاهانی است که به طور سنتی در درمان قاعدگی دردناک کاربرد دارد، ولی تأثیر این گیاه بر میزان خونریزی قاعدگی گزارش نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر سیاه دانه و مفنمیک اسید بر میزان خونریزی قاعدگی انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور در سال ۱۳۹۳ بر روی ۷۰ نفر از دانشجویان مبتلا به دیسمنوره اولیه ساکن در خوابگاه های دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. افراد به طور تصادفی در گروه مفنمیک اسید و سیاه دانه قرار گرفتند. تحقیق طی دو مرحله صورت گرفت. ابتدا تمامی دانشجویان برای دو سیکل از نظر میزان خونریزی پیگیری شدند. سپس به هرکدام از واحدهای پژوهش به طور تصادفی برای دو سیکل متوالی کپسول مفنمیک اسید و یا کپسول سیاه دانه داده شد. به منظور سنجش میزان خونریزی قاعدگی از چارت هیگام استفاده شد. داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های تی-مستقل و فریدمن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانگین میزان خونریزی در گروه سیاه دانه قبل از مداخله $۸۵/۲۰ \pm ۳۷/۸۵$ سی سی بود که در سیکل اول درمان به $۸۵/۶۲ \pm ۳۴/۲$ و در سیکل دوم درمان به $۸۵/۷۷ \pm ۳۱/۸۱$ افزایش یافت. در گروه مفنمیک اسید میانگین میزان خونریزی قبل از مداخله $۸۳/۷۷ \pm ۳۸/۳۱$ بود که در سیکل اول درمان به $۷۸/۰۵ \pm ۳۲/۶۶$ و در سیکل دوم درمان به $۷۶/۸۵ \pm ۲۹/۷۱$ کاهش یافت. به طور کلی دو گروه از نظر میزان خونریزی در سیکل اول و دوم درمان تفاوت آماری معنی داری نداشتند ($p < ۰/۰۵$).

نتیجه گیری: مصرف سیاه دانه می تواند باعث افزایش میزان خونریزی قاعدگی شود، اما این افزایش تفاوت آماری معنی داری با مصرف مفنمیک اسید ندارد.

کلمات کلیدی: خونریزی قاعدگی، دیسمنوره اولیه، سیاه دانه، مفنمیک اسید

* نویسنده مسئول مکاتبات: فاطمه مهنی زاده فلاحیه؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۹۱۲۷۵۸۱۹۶۱؛ پست الکترونیک: mohanazadehf911@mums.ac.ir

مقدمه

دیسمنوره اولیه به انقباضات دردناک رحمی بدون اختلال پاتولوژیک لگنی اطلاق می‌شود که همگام یا چند ساعت قبل از شروع قاعدگی آغاز شده و ۷۲-۱۲ ساعت به طول می‌انجامد (۱، ۲). شیوع دیسمنوره در جوامع مختلف بین ۹۰-۵۰٪ و در ایران بین ۸۶/۱-۷۴٪ متغیر است (۳، ۴) و علت عمده غیبت از محل کار یا تحصیل می‌باشد و سالانه ۶۰۰ میلیون ساعت کاری به دلیل دیسمنوره از بین می‌رود (۵، ۶). دیسمنوره اولیه در اثر تشدید انقباضات رحمی بروز می‌کند. محرک اصلی افزایش فعالیت های رحمی، افزایش تولید پروستاگلاندین های اندومتری است (۷) که احتمال می‌رود علائم همراه دیسمنوره از جمله افزایش خونریزی، به افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها مربوط باشد (۸). در هر دوره قاعدگی به طور متوسط ۴۰ سی سی خون از دست می‌رود و در صورت خونریزی بیش از ۸۰ سی سی، منوراژی گفته می‌شود که آنمی فقر آهن یکی از عوارض آن است (۹، ۱۰). استفاده از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی به غیر از آسپرین از جمله مفنمیک اسید به دلیل اثرات جانبی کم و ارزان بودن، خط اول درمان محسوب می‌شود (۱۱). مشخص شده است که این داروها در ۲۰-۱۰٪ از بیماران بی‌تأثیر هستند (۱۲) و در برخی افراد ممنوعیت مصرف وجود دارد، بنابراین نیاز به یک درمان بی‌خطر وجود دارد. مطالعه زراعتی و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که مفنمیک اسید، قطره فنلین و ویتاگنوس باعث کاهش خونریزی می‌شوند (۱۳). مطالعه کریمیان و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که بابونه مانند مفنمیک اسید در کاهش حجم خونریزی مؤثر است (۱۴).

سیاه دانه گیاهی با دانه های سفید شیری رنگ است که در اثر تماس با هوا سیاه رنگ می‌شود. قسمت مورد استفاده سیاه دانه، تخم آن است که اثر فیزیولوژیکی آن مربوط به روغن فرار است که حاوی عنصر فعال تیموکینون است (۱۵). سیاه دانه دارای خواص بسیاری از جمله خواص ضد باکتری، مسکن، شل کننده عضلات صاف، آنتی اکسیدان، ضد التهاب، آنتی هیستامین، کاهش دهنده قند، چربی و فشار خون، دفع کننده

صفا و اسید اوریک، محافظ بافت های کبد، کلیه و قلب و عروق و همچنین دارای اثرات ضد میکروب و ضد انگل است (۱۶). مقدار سیاه دانه در مخزن الأدویه ۱/۵ تا ۶ گرم آمده است (۱۷).

در مطالعه تامر (۲۰۰۱) استفاده از سیاه دانه برای درمان آرتريت روماتوئید و بیماری های مرتبط با التهاب پیشنهاد شد. در مطالعه مذکور روغن تخم سیاه دانه منجر به القاء تغییرات هموگرام از جمله افزایش هموگلوبین شد (۱۸). بسکابادی (۲۰۰۷) اثرات ضدالتهابی و شل کنندگی عضلات صاف سیاه دانه را تأیید کرد (۱۹). با توجه به اثرات ذکر شده سیاه دانه و فقدان عوارض جانبی و اینکه تاکنون مطالعه ای در زمینه تأثیر سیاه دانه بر خونریزی قاعدگی صورت نگرفته است، مطالعه حاضر با هدف مقایسه سیاه دانه و مفنمیک اسید بر میزان خونریزی قاعدگی انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور در سال ۱۳۹۳ بر روی ۷۰ نفر از دانشجویان ساکن در خوابگاه های دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. با توجه به اینکه مطالعه مشابهی در دسترس نبود، برای تعیین حجم نمونه یک مطالعه مقدماتی بر روی ۲۰ نفر از واحدهای پژوهش، با سطح اطمینان ۹۵٪ و توان ۸۰٪ و با استفاده از فرمول مقایسه میانگین ها انجام شد. حجم نمونه نهایی ۷۰ نفر به دست آمد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: محدوده سنی ۳۰-۱۸ سال، مجرد بودن، داشتن دوره های قاعدگی منظم، نداشتن مشکلات تناسلی (مانند توده تخمدان، میوم، خونریزی های غیر طبیعی رحم) و اختلالات انعقادی (خونریزی مکرر از بینی، کبودشدگی، خونریزی زیر جلدی) و عدم وجود سابقه جراحی های شکمی یا لگنی بود.

پس از انتخاب واحدهای پژوهش، فرم مصاحبه، فرم ثبت اطلاعات سیکل کنترل و درمان و چارت هیگام در اختیار هر یک از واحدهای پژوهش قرار داده شد و به واحدهای پژوهش در مورد نحوه تکمیل کردن فرم ها توضیحات کامل داده شد. روایی فرم ثبت اطلاعات سیکل کنترل به

روش روایی محتوا تعیین شد؛ به این ترتیب که پس از مطالعه کتب و نشریات علمی در زمینه موضوع مطالعه، این فرم زیر نظر ۱۰ نفر از اعضای هیئت علمی دانشکده پرستاری و مامایی مشهد مناسب و قابل قبول ارزیابی شد و مورد تأیید قرار گرفت. روایی علمی چارت هیگام به روش روایی محتوا تأیید شده است (۱۴).

پایایی فرم های مصاحبه و فرم ثبت اطلاعات سیکل کنترل و درمان به روش پایایی درونی با فرمول آلفای کرونباخ تعیین شد؛ بدین ترتیب که پس از تکمیل شدن فرم ها، ۱۰ نفر از افراد واجد شرایط پژوهش، اطلاعات آن ها گرفته شده و همبستگی میان پاسخ های داده شده با آلفای کرونباخ $\alpha=0/76$ مورد تأیید قرار گرفت.

در این مطالعه به منظور سنجش میزان خونریزی قاعدگی از چارت هیگام استفاده شد. بر اساس این ابزار، از دست دادن خون بر پایه تعداد پدهای مصرفی به همراه میزان آغشته شدن نوارهای بهداشتی بر حسب سی سی محاسبه می شود. این چارت بر اساس مقدار خونی است که بر روی نوار بهداشتی به جا می ماند؛ به طوری که اگر تمام نوار بهداشتی کثیف شده باشد ۲۰ سی سی، در صورت کثیف شدن نیمی از نوار بهداشتی ۵ سی سی و در صورتی که فقط یک لکه کوچک داشته باشد، مقدار تخمینی خونریزی یک سی سی می باشد. بر این اساس مقدار خونریزی محاسبه می شود. از واحدهای پژوهش خواسته شد تا میزان خونریزی خود را بر اساس جدول ارائه شده در فرم مربوط به چارت هیگام ثبت کنند. متغیرهایی که می توانند بر نتایج مطالعه تأثیر بگذارند با استفاده از تخصیص تصادفی، حذف کردن (مصرف نکردن دارو دو نوبت در طول هر ماه از پژوهش)، کنترل شدند.

با شروع سیکل درمان، فرم ثبت اطلاعات سیکل درمان و چارت هیگام در اختیار واحدهای پژوهش قرار داده شد و از آن ها خواسته شد که میزان خونریزی (بعد از مصرف دارو) را با استفاده چارت هیگام مشخص کنند. همچنین در صورت مصرف مسکن، میزان و نوع مسکن مصرفی را در فرم مربوط به اطلاعات سیکل درمان ثبت کنند. این درمان به مدت دو سیکل ادامه داشت و پس از آن فرم ها جمع آوری شد. با شروع سیکل درمان،

چنانچه بیمار کد A را انتخاب می کرد داروی A و چنانچه کد B را انتخاب می کرد، به او داروی B داده می شد (مثلاً کد A دریافت کننده کپسول مفنمیک اسید و کد B دریافت کننده کپسول سیاه دانه که کدبندی توسط فارماکولوژیست انجام شد). به گروه اول کپسول سیاه دانه به میزان ۳ گرم روزانه به صورت خوراکی (دو کپسول ۵۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت) و به گروه دوم ۲۵۰ میلی گرم مفنمیک اسید (دو کپسول ۵۰۰ میلی گرمی با ۱۲۵ میلی گرم ماده مؤثره مفنمیک اسید در هر کپسول هر ۸ ساعت) طی سه روز اول قاعدگی تجویز شد. هر یک از داروها در بسته های جداگانه که با حروف A و B کدگذاری شده بودند، گذاشته شد و در اختیار واحدهای پژوهش قرار داده شد. تخم سیاه دانه از دانشگاه گناباد خریداری و توسط گیاه شناس تأیید شد. تخم سیاه دانه توسط آسیاب (هر هفته به دلیل اکسیداسیون بالا) پودر شد و با استفاده از دستگاه کپسول پرکن، کپسول های خالی مشابه مفنمیک اسید پر شدند. این درمان نیز به مدت دو سیکل ادامه داشت و پس از آن فرم ها جمع آوری شدند.

در پایان مطالعه نیز واحدهای پژوهش در دو گروه سیاه دانه و مفنمیک اسید از نظر میانگین میزان خونریزی قبل و بعد از درمان مقایسه شدند. در نهایت تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۶) انجام شد. جهت بررسی همسان بودن متغیرها از آزمون کای دو و آزمون من ویتنی و فیشر و جهت تأثیر هر یک از داروها به تنهایی از آزمون فریدمن و برای مقایسه داروها در دو گروه از آزمون تی مستقل استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه میانگین سن واحدهای پژوهش ۲۲/۵±۳/۲۸ سال، میانگین سن شروع اولین قاعدگی ۱۳/۲۳±۱/۲ و میانگین سن شروع قاعدگی دردناک ۱۴/۲۸±۱/۴۲ سال بود. دو گروه از نظر میزان خونریزی در سیکل کنترل همگن بودند (p=۰/۱). میزان نیاز به مصرف مسکن در دو گروه معنی دار نبود

($p=1$). همچنین بین دو گروه از نظر میزان رضایت مندی از مصرف داروی تجویز شده اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($p=0/29$). بر اساس نتایج آزمون تی مستقل، در سیکل اول و دوم درمان دو گروه از نظر میزان خونریزی تفاوت آماری معنی داری نداشتند ($p>0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱- میانگین میزان خونریزی قاعدگی بر حسب میلی لیتر در سیکل کنترل، اول و دوم در دو گروه سیاه دانه و مفنمیک

نتیجه آزمون تی مستقل	اسید		میزان خونریزی قاعدگی
	گروه مفنمیک اسید میانگین \pm انحراف معیار	گروه سیاه دانه میانگین \pm انحراف معیار	
$t=0/16, p=0/827$	$83/77 \pm 38/31$	$85/20 \pm 37/85$	سیکل کنترل
$t=0/94, p=0/347$	$78/05 \pm 32/66$	$85/62 \pm 34/2$	سیکل اول درمان
$t=1, p=0/319$	$76/85 \pm 29/71$	$85/77 \pm 31/81$	سیکل دوم درمان

بر اساس نتایج آزمون فریدمن در مقایسه میانگین میزان خونریزی قاعدگی در گروه سیاه دانه (مقایسه درون گروهی)، در سیکل کنترل (قبل از مداخله) و سیکل اول و دوم پس از اتمام مداخله تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ($p=0/400$) (جدول ۲).

جدول ۲- میانگین میزان خونریزی قاعدگی بر حسب میلی لیتر در سیکل کنترل، اول و دوم در گروه سیاه دانه

نتیجه آزمون فریدمن	سیکل اول	سیکل دوم	سیکل کنترل	میزان خونریزی
	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	
$p=0/400$	$85/62 \pm 34/2$	$85/77 \pm 31/81$	$85/20 \pm 37/85$	

بر اساس نتایج آزمون فریدمن در مقایسه میانگین میزان خونریزی قاعدگی در گروه مفنمیک اسید (مقایسه درون گروهی)، در سیکل کنترل (قبل از مداخله) و سیکل اول و دوم پس از اتمام مداخله تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ($p=0/786$) (جدول ۳).

جدول ۳- میانگین میزان خونریزی قاعدگی بر حسب میلی لیتر در سیکل کنترل، اول و دوم در گروه مفنمیک اسید

نتیجه آزمون فریدمن	سیکل اول	سیکل دوم	سیکل کنترل	میزان خونریزی
	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	
$p=0/786$	$78/05 \pm 32/66$	$76/85 \pm 29/71$	$83/77 \pm 38/31$	

اسید ($p=0/786$) در سیکل اول و دوم درمان نسبت به سیکل کنترل تفاوت آماری معنی داری نداشت. به طور کلی دو گروه از نظر میزان خونریزی در سیکل اول و دوم درمان تفاوت آماری معنی داری نداشتند. نتایج مطالعه حاضر با مطالعه بسکابادی (۲۰۰۷) همخوانی نداشت. نتایج مطالعه مذکور تأیید کننده اثرات شل کنندگی و ضد اسپاسمی سیاه دانه بر عضلات صاف بود (۱۹). همچنین نتایج مطالعه کیان منش و همکاران (۲۰۱۳) با اثرات ضد اسپاسمی سیاه دانه در مطالعه حاضر مطابقت نداشت. نتایج مطالعه مذکور اثرات شل کنندگی غلظت های مختلف عصاره متانولیک سیاه دانه در گروه مداخله

بحث

در مطالعه حاضر درمان با سیاه دانه در کاهش خونریزی قاعدگی مؤثر نبود؛ به طوری که در ابتدای مطالعه دو گروه سیاه دانه و مفنمیک اسید از نظر میزان خونریزی همگن بودند. به طور متوسط میزان خونریزی قاعدگی در گروه سیاه دانه در سیکل اول درمان $0/42\%$ و در سیکل دوم درمان $0/5\%$ افزایش یافت و در گروه مفنمیک اسید میزان خونریزی به طور متوسط در سیکل اول درمان $0/5/72\%$ و در سیکل دوم درمان $0/6/92\%$ کاهش یافت. بر اساس تحلیل درون گروهی، میزان خونریزی قبل از مداخله در دو گروه سیاه دانه ($p=0/400$) و مفنمیک

نتیجه گیری

مصرف سیاه دانه از لحاظ میزان خونریزی قاعدگی تفاوت آماری معنی داری با گروه مفنمیک اسید ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد مامایی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می‌باشد، که با شماره ۹۳۰۴۱۳ و کد IRCT2014040117111N1 در مرکز کارآزمایی بالینی ثبت شده است. بدین وسیله از سرکار خانم دکتر ملیحه متوسلیان استادیار محترم دانشکده طب سنتی، شورای محترم پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در تصویب و پرداخت هزینه های این طرح ما را یاری نموده اند و از واحدهای پژوهش تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

نسبت به گروه کنترل را نشان داد (۲۰). در مطالعه کریمیان و همکاران (۲۰۱۵) بابونه مانند مفنمیک اسید حجم خونریزی را کاهش داد (۱۴)، ولی در مطالعه میرابی و همکاران (۲۰۱۲) والرین در کاهش حجم خونریزی مؤثر نبود (۲۱).

از محدودیت های این مطالعه این بود که امکان معاینه لگن به دلیل مجرد بودن نمونه ها جهت رد قاعدگی دردناک ثانویه وجود نداشت، ولی با کنترل دو ماهه و ثبت علائم جهت افتراق قاعدگی دردناک اولیه و ثانویه، قاعدگی دردناک ثانویه تحت کنترل قرار گرفت.

در نهایت پیشنهاد می‌شود مطالعاتی در زمینه مقایسه بابونه با سایر داروهای گیاهی مانند زنجبیل، رازیانه و ... بر خونریزی قاعدگی در افراد مبتلا به دیسمنوره اولیه انجام شود. همچنین با توجه به نیافتن مطالعات قبلی در این زمینه، انجام مطالعات بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود.

منابع

- Ryan KJ. Kistner's gynecology. 6th ed. New York: Mosby Incorporated; 1999. P. 342.
- Pernoll ML. Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment. Trans: Ghotbi R, Vaziri A, Nikravesh A, Soleimani M. Tehran: Tabib Pub; 2000. P. 158-62. (Persian).
- Drosdzol A, Skrypulec V. Dysmenorrhea in pediatric and adolescent gynecology. *Ginekol Pol* 2008; 7(7):499-503.
- Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG* 2005; 112(4):466-9.
- Dmitrovic R, Peter B, Cvitkovic-Kuzmic A, Strelec M, Kereshi T. Severity of symptoms in primary dysmenorrhen--a Doppler study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107(2):191-4.
- Mirzaee F, Bakhshi H, Yassini SM, Bashardust N. The prevalence and intensity of primary dysmenorrhea based on personality type in Rafsanjan high school students. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2003; 2(3):151-7.
- Novak E. Berek & novak gynecology. 14th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P. 481-8.
- Muto MG. The vulva. In: Rayan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif AE, editors. Kistner's gynecology & women's health. 7th ed. St. Louis: Mosby; 1999. P. 58-80.
- Siboni SM, Spreafico M, Calo L, Maino A, Santagostino E, Federici AB, et al. Gynaecological and obstetrical problems in women with different bleeding disorders. *Haemophilia* 2009; 15(6):1291-9.
- Speroff L, Fritz M. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. P. 539.
- Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17(4):CD000400.
- Safari H, Shahreza GR. Mefenamic acid and vitamin E on primary dysmenorrhea. *J Army Univ Med Sci* 2008; 4: 735-8.
- Zeraati F, Shobeiri F, Nazari M, Araghchian M, Bekhradi R. Comparative evaluation of the efficacy of herbal drugs (fennelin and vitagnus) and mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhea. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2014; 19(6):581-4.
- Karimian Z, Sadat Z, Bahrami N, Kafaie M. Comparison of chamomile and mefenamic acid capsules in hemorrhage of menstruation. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(157):11-7. (Persian).
- El Mezayen R, El Gazzar M, Nicolls MR, Marecki JC, Dreskin SC, Nomiya H. Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostaglandin production in a mouse model of allergic airway inflammation. *Immunol Lett* 2006; 106(1):72-81.
- Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: a miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed* 2013; 3(5):337-52.

17. Majlisi MB. Bihar al-anwar. Beirut: Al-Wafa; 1983. P. 227.
18. Gheita TA, Kenawy SA. Effectiveness of *Nigella sativa* oil in the management of rheumatoid arthritis patients: a placebo controlled study. *Phytother Res* 2012; 26(8):1246-8.
19. Ravindran J, Nair HB, Sung B, Prasad S, Tekmal RR, Aggarwal BB. Thymoquinone poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles exhibit enhanced anti-proliferative, anti-inflammatory, and chemosensitization potential. *Biochem Pharmacol* 2010; 79(11):1640-7.
20. Keyhanmanesh R, Bagban H, Nazemiyeh H, Mirzaei Babil F, Alipour MR, Ahmady M. The relaxant effects of different methanolic fractions of *nigella sativa* on guinea pig tracheal chains. *Iran J Basic Med Sci* 2013; 16(2):123-8.
21. Mirabi P, Dolatian M, Mojab F, Namdari M. Effect of valerian on bleeding and systemic manifestations of menstruation. *J Med Plants* 2012; 4(44):155-63. (Persian).